

대한남성과학회지 : 제 22 권 제 3호 2004년 12월
Kor J Androl. Vol. 22, No. 3, December 2004

전립선 비대증 환자에서 알파 1 교감신경수용체 차단제 Tamsulosin이 성기능에 미치는 영향

전북대학교 의과대학, *울산대학교 의과대학, † 계명대학교 의과대학,
‡ 고려대학교 의과대학, §연세대학교 의과대학 비뇨기과학교실

박종관 · 김청수* · 박철희† · 이정구‡ · 정병하§ · 홍성준§

= Abstract =

Effects of Alpha 1 Adrenoceptor Antagonist Tamsulosin on Sexual Function in Patients with Benign Prostatic Hyperplasia

Jong Kwan Park, Chung-Soo Kim*, Choal Hee Park†, Jung Gu Lee‡,
Byung Ha Chung§ and Sung Joon Hong§

Department of Urology, Chonbuk National University Medical School, Jeonju, and

*Ulsan University College of Medicine, Seoul and †Keimyung University College of Medicine, Daegu and,

‡Korea University College of Medicine, Seoul and §Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

Purpose: We evaluated the effectiveness of alpha 1 adrenoceptor antagonist tamsulosin on erectile function in the treatment of the patients with benign prostatic hyperplasia (BPH).

Materials and Methods: We recruited 268 patients who had BPH with lower urinary tract symptoms in the period of June 2003 to September 2003. The study utilized an open-label approach. Patients were evaluated by physical examination, transrectal ultrasonography (TRUS), serum prostate specific antigen (PSA), uroflowmetry, international prostatic symptom score (IPSS), quality of life (QOL) assessment, voiding diary for 3 days, brief international index of erectile function (IIEF)-7 score, and the global efficacy assessment questionnaire (GEAQ)-2. All evaluations were performed before medication, and again at 4 and 12 weeks of treatment. The patients suspected to have prostatic carcinoma based on the digital rectal examination and/or PSA level above 4 ng/ml underwent transrectal ultrasonography guided biopsy of the prostate. The patients found to have prostate cancer were not included in the study.

Results: A total of 165 patients completed the study. Total IIEF scores did not change significantly. Question 10 of IIEF was significantly different between 4 and 12 weeks. There was a statistically significant difference in GEAQ-2 between 4 and 12 weeks of medication. Ejaculation volume decreased 14% and 22% at 4 and 12 weeks, respectively. However, orgasmic function significantly improved between 4 and 12 weeks.

Conclusions: In patients with BPH, tamsulosin therapy improved sexual and orgasmic function, although it decreased ejaculation volume. We need a longer follow-up period and more patients to establish the effects of tamsulosin on erectile function in the patients with BPH.

Key Words: Benign prostatic hyperplasia, Alpha 1 adrenoceptor antagonist tamsulosin

서 론

교신저자 : 박종관, 전북대학교병원 비뇨기과
전북 전주시 덕진구 금암동 634-18 ☎ 561-712
Tel: 063-250-1510, Fax: 063-250-1564
E-mail: rain@moak.chonbuk.ac.kr

전립선비대증은 하부요로폐색을 일으키는 가장 흔한 질환으로, 60세 이상의 노년층에 주로 발생하여 삶의 질을 저하시킨다. 임상적으로 전립선 비대증은 요속을 감소시키며,

여러 가지 하부요로 증상을 초래한다 (1).

성기능장애 역시 노년의 남성에서 자주 발생하는 질환으로 60세 이상 남성의 68.5%에서 발생하며 (2), 전립선비대증이 있는 환자에서 발생할 수 있다. 전립선비대증이 성기능장애를 초래하는지에 대하여서는 정확히 밝혀지지 않았지만, 최근 들어 전립선비대증의 병태생리가 성기능장애의 발생에 영향을 미칠 수 있다는 연구결과가 보고되었다 (3).

전립선비대증 환자의 약물치료에 알파 1 교감신경수용체 차단제와 5 α -reductase 차단제 등이 사용되고 있으며, 교감신경차단제는 전립선의 평활근을 이완시키고 이는 비대된 전립선에 발생하는 압력을 감소시켜 배뇨를 원활하게 한다 (4). 비선택적 교감신경 차단제인 phentolamine 역시 음경해면체와 음경동맥 평활근의 장력을 감소시켜 음경 내로 흐르는 혈액의 양을 증가시키고, 증가된 혈액은 발기를 일으킨다 (5). 따라서 전립선비대증이 있는 환자의 치료에 사용하는 선택적 교감신경수용체 차단제의 사용이 발기부전을 가진 환자의 발기력을 향상시킬 수 있는지는 매우 중요한 연구대상이지만 이에 대한 연구가 많지 않다.

연구자들은 전립선비대증을 가지고 있는 환자에서 선택적 알파 1 교감신경수용체 차단제인 tamsulosin을 이용한 치료 시 성기능에 어떠한 영향을 미치는지를 알아보기 위하여 전향적 방법으로 이 연구를 시행하였다.

대상 및 방법

2003년 6월부터 2003년 9월까지 16개 병원에서 공개 다기관으로 진행되었으며, 전립선비대증으로 진단된 환자 중 국제전립선증상점수가 8점 이상, 전립선특이항원 (prostate specific antigen, PSA)이 4 ng/ml 이하인 전립선비대증환자 268명 중 본 연구를 마친 185명을 대상으로 하였다. 연구 전 기본검사로 환자의 병력, 신체검사, 전립선 특이항원을 측정하였으며, 경직장전립선초음파촬영술로 전립선의 크기를 측정하였다. 예외 기준으로 하부요로감염, 신장, 심장, 간장의 장애, 재발성 요로감염, 혈뇨, 요저류 또는 100 ml 이상의 잔뇨가 있거나, 최근 4주 이내에 교감신경수용체 차단제나, 방광기능에 영향을 미치는 약물 (교감신경자극성 또는 교감신경 차단성 약물)을 복용한자, 전립선 수술을 받은 환자는 연구에서 제외하였다. 전립선 특이항원이 4 ng/ml 이상인 환자는 조직검사에서 전립선비대증으로 확진된 경우에 연구에 포함시켰다.

평가항목으로는 치료 전과 치료 4, 12주 후에 각각 국제전립선증상점수 (international prostatic symptom score, IPSS), 삶의 질 (quality of life, QOL), 국제발기능평가지수 (6) 중 (international index of erectile function, IIEF) 7개 항목, 종합적

유효성 평가 (global efficacy assessment question, GEAQ) 2개 문항 (1번; 이전과 비교하여 이 약제가 발기를 향상시켰습니까?, 1번; 이전과 비교하여 이 약제가 성관계를 갖는 능력을 향상시켰습니까?), 내원 전 3일간의 수분섭취 (음료만 포함) 및 배뇨 일지, 요속 (uroflowmetry)을 측정하여 약물 투여 전과 비교분석하였다. IIEF 7개 항목은 발기능 영역 3가지 문항 (1번; 지난 4주 동안 성행위 시 몇 번이나 발기가 가능했습니까?, 3번; 지난 4주 동안 성교를 시도할 때 몇 번이나 파트너의 질 내로 삽입할 수 있었습니까?, 4번; 지난 4주 동안 성교하는 중에 발기상태가 끝까지 유지된 적이 몇 번이나 있었습니까?), 성교만족도 영역 1가지 문항 (6번; 지난 4주 동안 몇 번이나 성교를 시도했습니까?), 절정감 영역 2가지 문항 (9번; 지난 4주 동안 성적 자극이 있거나 또는 성교를 했을 때 몇 번이나 사정을 했습니까?, 10번; 지난 4주 동안 성적 자극이 있거나 또는 성교를 할 때 사정을 했는지 또는 사정을 안 했는지 간에 몇 번이나 절정감을 느꼈습니까?), 전반적인 성생활 만족도 1가지 문항 (14번; 지난 4주 동안 대체로 귀하의 성생활에 대하여 얼마나 만족했습니까?)으로 구성하였다. 치료를 위하여 0.2 mg tamsulosin (Harnal[®])을 1일 1회 같은 시간에 12주 동안 복용하도록 하였다. 통계처리는 SPSS 프로그램의 paired t-test를 이용하여 p값이 0.05 이하인 경우를 통계학적으로 의미 있는 것으로 하였다. 검색결과의 수치는 mean \pm SD으로 표기하였다. 정액량의 감소와 GEAQ는 McNemar test를 이용하여 4주와 8주를 비교하여 %로 표시하였다.

결 과

본 연구에 참여한 환자의 특징은 다음과 같다 (Table 1). IIEF 7개 항목에 대한 점수의 합은 tamsulosin 투여 전에 비하여 4주, 12주에 통계학적으로 의미 있는 변화는 없었다 (Table 1). 측정된 7개 항목 중 절정감 영역의 10번 문항 (지난 4주 동안 성적 자극이 있거나 또는 성교를 할 때 사정을 했는지 또는 사정을 안 했는지 간에 몇 번이나 절정감을 느

Table 1. Patient characteristics

| Characteristics | Variables |
|------------------------------|-----------------|
| Age \pm SD (years) | 63.1 \pm 8.1 |
| Weight \pm SD (kg) | 66.2 \pm 8.1 |
| PSA \pm SD (ng/ml) | 2.2 \pm 3.2 |
| TRUS \pm SD (gm) | 33.7 \pm 13.7 |
| Duration of symptom (months) | 33.9 \pm 36.8 |

Table 2. Changes of international index of erectile function (IIEF) score before and after treatments

| No. of IIEF | Baseline ±SD | 4 weeks ±SD | 12 weeks ±SD |
|-------------|-----------------|----------------|-----------------|
| No. 1 | 2.37±1.87 | 2.33±1.84 | 2.46±1.83 |
| No. 3 | 2.43±1.87 | 2.44±1.94 | 2.46±1.88 |
| No. 4 | 2.52±1.91 | 2.46±1.96 | 2.55±1.86 |
| No. 6 | 1.03±0.87 | 1.03±0.91 | 1.10±0.88 |
| No. 9 | 2.50±1.90 | 2.64±1.91 | 2.57±1.93 |
| No. 10 | 2.51±1.88 | 2.45±1.85 | 2.66±1.90* |
| No. 14 | 1.77±1.30 | 1.80±1.30 | 1.89±1.28 |
| Total | 15.22±10.87 | 15.73±10.84 | 14.84±10.98 |

*: means $p < 0.05$ for differences from 4 weeks after treatment.

졌습니까?)에 대한 반응에서 약물 투여 후 4주에 비하여 12주에 절정감이 유의하게 개선됨을 보였다 ($p < 0.05$) (Table 2). 종합적 유효성 평가의 두 가지 질문 중 약물 투여 12주 후에 성관계를 갖는 능력을 향상시켰습니까?에 대하여 4주에 비해 12주에 의미 있게 향상시켰다고 답하였다 ($p < 0.05$) (Table 3). 추가적으로 약제가 정액의 양에 영향을 주는가의 질문에서 4주에서 14%, 12주에서 22%의 환자가 정액의 양이 감소되었다고 하였다 ($p < 0.05$). IPSS에 대한 4주, 12주의 결과는 약물 투여 전의 18.1 ± 7.15 에 비하여 각각 12.7 ± 6.63 , 10.4 ± 6.85 로 의미 있게 감소하였다. QOL은 약물 투여 전 3.9 ± 0.99 에서 약물 투여 4주에는 2.77 ± 1.15 , 12주에는 2.35 ± 1.16 로 의미 있게 감소하였다. Tamsulosin 투여가 발기능에 미치는 영향에 대하여 연구자들은 효과 있음 23%, 효과 없음 51%, 판정불가능 23%로 평가하였다. 약물에 대한 부작용은 두통, 어지러움, 역행성 사정, 호흡곤란이 각각 1례씩 발생하여 1.5%의 빈도를 나타냈다.

고 찰

전립선비대증은 배뇨의 속도를 감소시키는 질환으로 40대 이후에 주로 발생하며 나이의 증가에 따라 비례하는 질환이다. 65세 이후의 남성에서 50% 이상이 증상이 동반된 전립선비대증을 가지고 있다 (7). 전립선비대증에 의한 하부요로증상의 발생은 삶의 질을 떨어뜨린다. 특히 잦은 야간배뇨는 숙면을 취하기 어렵게 하며, 긴장을 초래하기도 하고, 운동을 제한시키며, 행복감을 심각하게 감소시킨다 (8).

발기는 신경, 호르몬, 그리고 정신적 기전의 조화에 의하여 성기 내로 흐르는 혈액의 양이 증가됨으로써 발생하는 생리적 현상으로 질병의 치료를 위하여 사용하는 약물에

Table 3. Changes of global efficacy assessment question (GEAQ) 4 and 12 weeks after treatment

| | 4 weeks | 12 weeks |
|------------|---------|----------|
| GEAQ 1 (%) | 19 | 21 |
| GEAQ 2 (%) | 13 | 20* |

GEAQ 1; 이전과 비교하여 이 약제가 발기를 향상시켰습니까?, GEAQ 2; 이전과 비교하여 이 약제가 성 관계를 갖는 능력을 향상시켰습니까?. *: means $p < 0.05$ for differences from 4 weeks after treatment.

의하여 영향 받을 수 있다 (9). 몇 가지 약물을 제외한 항고혈압제의 대부분이 성기능을 악화시킨다 (10).

전립선 비대증과 발기부전의 발생관계는 아직 정확히 알려져 있지 않지만, 전립선 비대증에 의한 하부요로증상이 성기능장애의 원인이 된다고 하거나 (11), 두 질환 모두 나이의 증가와 더불어 발생하기 때문에 동반질환이라고 주장하기도 하지만 대체적으로 전립선비대증에 의한 하부요로증상이 발기부전을 초래한다는 주장이 설득력을 얻고 있다 (12).

Chang 등 (3)은 지속적인 배뇨장애로 과팽창된 방광이 방광경부 주변의 해면체 신경이나 동맥을 압박하여 허혈을 초래하는데, 허혈화된 해면체 평활근은 교감신경수용체 자극 물질에 과잉 반응을 하거나, 혈관이완물질에 적절한 이완이 되지 않아 발기부전이 초래될 수 있음을 동물모델로 증명하였다. Peters는 전립선 비대증에 의한 하부요로증상이 성기능장애와 밀접한 관계를 가지며, 특히 저장장애 시 성기능장애의 발생이 심하고 정확한 기전은 알 수 없지만 요실금과 밀접한 관련이 있다고 하였다 (11).

전립선 비대증의 약물 치료는 전립선 평활근에 있는 알파 1 교감신경수용체를 차단하는 약물인 alfuzosin, doxazosin, tamsulosin, terazosin 이 주종을 이룬다. 알파 1 교감신경수용체의 차단은 전립선 평활근에 존재하는 압력을 감소시켜 전립선 비대증에 의해 발생된 하부요로 증상을 개선시킨다 (13). 이 중 tamsulosin은 다른 약제에 비해 알파 1A 수용체에 좀 더 선택적이며, 전립선 비대증으로 변화된 방광평활근에 알파 1D 수용체가 증가하게 되는데, 증가된 알파 1D 수용체도 차단을 하여 하부요로 증상을 개선시키는 장점을 가지고 있다 (14).

음경해면체에는 알파 1A, 알파 1B, 알파 1D의 교감신경수용체가 존재하여 교감신경차단제에 영향을 받으므로 (15), 교감신경을 차단하는 약물이 발기부전을 치료하는 데 사용되어 왔다 (16). 특히 주사요법에는 papaverine, phentolamine, prostaglandin E1의 복합제인 trimix를 사용하고 있는데 (17), 이중 phentolamine은 비선택적 교감신경 차단물질로

직접 주사하였을 때 음경해면체와 음경동맥의 평활근에 있는 알파 1 교감신경수용체를 차단하여 평활근에 존재하는 압력을 감소시키고 그 결과로 혈액의 유입을 증가시키는 효과를 가지고 있다(18). 이상과 같은 이론을 생각할 때 전립선 비대증의 치료에 사용하는 알파 1 교감신경수용체 차단제의 사용은 음경해면체 평활근에 존재하는 알파 1 교감신경수용체에 동시 작용하여 발기능을 호전시킬 수 있으리라는 이론을 제기할 수 있다. 서 등(19)은 prazosin, terazosin, doxazosin, tamsulosin 네 종류의 알파 1 교감신경수용체 차단제로 토끼에서 성기해면체평활근의 이완효과를 평가하였으며, 이 중 tamsulosin이 가장 강력한 이완효과를 가지고 있어 성기능장애 치료제로서의 가능성을 보고하였다. 그러나 알파 1 교감신경수용체 차단제의 이완효과가 임상적으로 성기해면체평활근을 이완시켜 성기능을 향상시키는지에 대하여서는 더 많은 연구가 필요하다. 일부에서는 알파 1 교감신경수용체 차단제의 사용이 발기능에 의미있는 변화를 초래하지 않거나 오히려 악화시킨다고 하였지만(7), Schulman은(20) 전립선비대증 시 발생하는 하부요로증상이나 발기능의 장애는 나이의 증가와 더불어 교감신경의 과잉반응에 의한 것이며, 알파 1 교감신경수용체 차단제를 이용한 치료는 전립선 비대에 의한 배뇨증상의 완화를 일으켜 전신적인 행복감의 향상을 초래하고 더불어 성적인욕구의 향상을 초래해 발기력이 향상된다고 하였다.

본 연구에서도 4주에 비해 12주에서 절정감에 대한 향상이 있었고, 4주에 비해 12주에서 성관계능력이 향상되었는데, 이 이유가 알파 1 교감신경수용체 차단에 의한 하부요로증상의 개선에 의한 전반적인 행복감의 향상에 의한 것인지, 아니면 약물에 의한 음경평활근의 이완력 향상인지 알 수 없으며, 이를 밝히기 위하여서는 기초연구를 비롯한 더 많은 연구가 필요하다.

결 론

알파 1 교감신경수용체 차단제인 tamsulosin을 이용한 전립선 비대증 환자의 치료는 4주에 비해 12주에 절정감에 대한 향상을 초래하였고, 4주에 비해 12주에서 성관계능력을 향상시켰다. 그러나 이에 대한 기전이 하부요로증상의 개선에 의한 전반적인 행복감의 향상에 의한 것인지, 아니면 tamsulosin이 음경평활근에 직접작용하여 이완력을 향상시켜 절정감이나 성관계능력을 향상시켰는지 알 수 없으며, 이를 밝히기 위해서는 기초연구를 비롯한 더 많은 연구가 필요하다.

ACKNOWLEDGEMENT

이 연구에 참여한 연구원은 가톨릭의대 김세웅, 경북의대 권태균, 경희의대 장성구, 고려의대 이정구, 단국의대 김형지, 동아의대 정세일, 대구가톨릭의대 김덕윤, 서울의대 오승준, 울산의대 김청수, 홍준혁, 연세의대 최영득, 영남의대 정희창, 이화의대 이동현, 인제의대 정재일, 전북의대 박종관, 충남의대 김홍식, 한림의대 조진선 교수(가나다순)가 참여하였으며, 한국아마노치제약의 지원에 의하여 이루어졌다.

REFERENCES

- 1) Barry MJ. Epidemiology and natural history of benign prostatic hyperplasia. *Urol Clin North Am* 1990;17:495-507
- 2) Cho BL, Kim YS, Choi YS, Hong MH, Seo HG, Lee SY, et al. Prevalence and risk factors for erectile dysfunction in primary care: results of a Korean study. *Int J Impot Res* 2003;15:323-8
- 3) Chang S, Hypolite JA, Zderic SA, Wein AJ, Chacko S, Di-Santo ME. Enhanced force generation by corpus cavernosum smooth muscle in rabbits with partial bladder outlet obstruction. *J Urol* 2002;167:2636-44
- 4) de la Rosette JJ, Kortmann BB, Rossi C, Sonke GS, Floratos DL, Kiemeny LA. Long-term risk of re-treatment of patients using alpha-blockers for lower urinary tract symptoms. *J Urol* 2002;167:1734-9
- 5) Vitezic D, Pelcic JM. Erectile dysfunction: oral pharmacotherapy options. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2002;40:393-403
- 6) Lee JY, Moon KH, Park TC. The assessment of sexual function in men who visited Health Screening Center: a study using the Korean version of IIEF (International index of erectile function) Questionnaire. *Korean J Urol* 2001;42:334-40
- 7) Flack JM. The effect of doxazosin on sexual function in patients with benign prostatic hyperplasia, hypertension, or both. *Int J Clin Pract* 2002;56:527-30
- 8) Kirby RS. The natural history of benign prostatic hyperplasia: What have we learned in the last decade? *Urology* 2000;56:3-6
- 9) Brock GB, Lue TF. Drug-induced male sexual dysfunction. An update. *Drug Saf* 1993;8:414-26
- 10) Keene LC, Davies PH. Drug-related erectile dysfunction. *Adverse Drug React Toxicol Rev* 1999;18:5-24
- 11) Peters TJ. The Relationship between LUTS and sexual function. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2001;4:S2-6
- 12) Downs TM, O'Leary MP. Sexual dysfunction in patients with benign prostatic hyperplasia. *Curr Opin Urol* 1999;9:9-14
- 13) De Mey C. Alpha1-blocker therapy for lower urinary tract

symptoms suggestive of benign prostatic obstruction: what are the relevant differences in randomised controlled trials? *Eur Urol* 2000;38:S25-39

- 14) Breslin D, Fields DW, Chou TC, Marion DN, Kane M, Vaughan ED Jr, et al. Medical management of benign prostatic hyperplasia: a canine model comparing the in vivo efficacy of alpha-1 adrenergic antagonists in the prostate. *J Urol*. 1993;149:395-9
 - 15) Traish AM, Moreland RB, Huang YH, Goldstein I. Expression of functional alpha2-adrenergic receptor subtypes in human corpus cavernosum and in cultured trabecular smooth muscle cells. *Recept Signal Transduct* 1997;7:55-67
 - 16) Kim JH, Min JK, Park JK, Kim HJ, Park YK. Intracavernosal injection for treatment of erectile dysfunction. *Korean J Urol* 1996;37:464-69
 - 17) de Meyer JM, Thibo P. The effect of re-dosing of vasodilators on the intracavernosal pressure and on the penile rigidity. *Eur Urol* 1998;33:293-6
 - 18) Montorsi F, Guazzoni G, Rigatti P, Pozza G. Pharmacological management of erectile dysfunction. *Drugs* 1995;50:465-79
 - 19) Seo KK, Lee MY, Lim SW, Kim SC. Comparison of relaxation responses of cavernous and trigonal smooth muscles from rabbits by alpha1-adrenoceptor antagonists; prazosin, terazosin, doxazosin, and tamsulosin. *J Korean Med Sci* 1999;14:69-74
 - 20) Schulman C. Impact of treatment of BPH on sexuality. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2001;4:S12-6
-